Therapy and Management of CMV in Patients with HIV Infection

Health and Welfare Canada
Santé et Bien-être social Canada

Canada

THERAPY AND MANAGEMENT OF CMV IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Report Prepared By
Susan M. King, MD, CM, FRCPC

Published by authority of the Minister of National Health and Welfare

Health and Welfare Canada
February 1991

DD-90-12

93-00903/

Written by

Susan M. King, MD, CM, FRCPC

Division of Infectious Disease
Assistant Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine
University of Toronto

September 1990

© Minister of Supply and Services Canada
1991
Catalogue No. H42-2/44-1990
ISBN 0-662-57889-9

This report was prepared by Dr. Susan M. King, MD, CM, FRCPC, an Assistant Professor of Pediatrics at the University of Toronto, under a contract from the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

Dr. King's report was reviewed by the Expert Advisory Committee on HIV Therapies, which endorsed the final product.

The views and recommendations contained herein represent the opinion of the author and do not necessarily constitute endorsement by the Department of National Health and Welfare.

February 1991

TABLE OF CONTENTS

Page

1. **INTRODUCTION** 1

2. **DIAGNOSTIC METHODS FOR CMV** 2

3. **CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS OF CMV SYNDROMES** 4

   Retinitis 4

   Pneumonitis 5

   Gastrointestinal CMV Infection 6

   Colitis 6
   Esophagitis/Gastritis 7

   Meningoencephalitis 7

4. **ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT OF CMV** 9

   Ganciclovir (Cytovene-Syntex) 9

   Foscarnet (Foscavir-Astra) 10

5. **DRUG INTERACTIONS** 11

6. **MANAGEMENT OF CMV DISEASE** 12

   CMV Retinitis 12

   CMV Pneumonitis 13

   CMV Colitis/Esophagitis/Gastritis 13

   CMV Meningoencephalitis 13

7. **PATIENT MONITORING** 14

8. **MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH CMV DISEASE** 15

NOTES 17

1. INTRODUCTION

There are many areas of controversy regarding the role of cytomegalovirus (CMV) and the optimal therapy for CMV diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The methods of diagnosing CMV and the current therapies for the conditions caused by the virus are summarized in this document.

Approximately 50 percent of the general population has been infected with CMV. In people with normal immunity, CMV remains latent and therefore the patient remains symptomless. However, if immunity is impaired, as in HIV infection, a latent CMV infection may become reactivated. Of HIV-infected patients, 90 percent will develop an active CMV infection during their illness. Of AIDS patients, up to 25 percent will have life- or sight-threatening infections due to CMV.[1,2,3]

CMV may be acquired at any stage of life. CMV's modes of transmission are similar to those for HIV (perinatal, sexual, and blood), but acquisition of CMV in young children—for example, those in daycare—probably occurs through oral secretions.[4] As most HIV-infected patients have already acquired CMV, the conditions caused by CMV are chiefly the result of reactivation.

Many HIV-infected patients shed CMV intermittently, even when they show no symptoms attributable to CMV. Therefore, it is often difficult for clinicians to determine whether the presence of CMV indicates a new disease caused by CMV or a coincidental reactivation of latent CMV.

The diseases most commonly associated with CMV in HIV-infected patients[1,2,3] are:

- Retinitis
- Pneumonitis
- Colitis/esophagitis/gastritis/mucositis
- Meningoencephalitis

This report explains briefly the clinical manifestations and diagnoses of HIV patients that have acquired these CMV diseases, as well as the antiviral agents that may be used for treatment and how these agents interact in HIV patients. The report also discusses the management and monitoring of the above CMV diseases and the patients that have acquired them.

2. DIAGNOSTIC METHODS FOR CMV

The diagnostic methods used to detect CMV include:

- **Cytology/histology.** The presence of large cells (25–35 μm—"cytomegalic") each containing a large, central, basophilic intranuclear inclusion are considered pathognomonic for CMV. Such cells may be seen not only in tissue specimens but also in bronchoalveolar lavage (BAL) specimens. However, this technique is not sensitive for detection of CMV.

- **CMV culture.** Culture is generally regarded as the definitive test for detecting CMV. Urine, blood, tissue, or fluid from a BAL may be cultured for CMV.

  A single culture may fail to detect CMV if the quantity of virus in the sample is low. The virus yield may be increased by culturing several specimens over a period of time. In AIDS patients, the lack of sensitivity of culture is not a major problem, as these patients usually shed virus in their secretions at high rates.

  A regular culture may take many days or weeks to become positive for CMV; more rapid results (24 to 48 hours) may be obtained by using the shell-vial culture technique.

- **CMV antigens.** CMV antigens in tissues may be detected using monoclonal antibodies and immunofluorescence techniques. The immunofluorescence technique is a rapid and sensitive (80 to 100 percent) diagnostic method; it is the method used in the shell-vial culture technique.

- **Serology.** Serology tests are usually not helpful in the diagnosis of CMV disease in HIV-infected patients. Most of these patients are already CMV seropositive. Furthermore, their IgG titres may be high, making the height of the IgG titre clinically useless (as a four-fold rise in this titre may not occur). Neither is CMV-specific IgM a useful diagnostic test; it exhibits low specificity and sensitivity in HIV-infected patients.

- **CMV DNA hybridization.** Cloned subgenomic fragments of CMV have been used as probes to detect CMV DNA.[6] Tests such as dot blot, Southern blot, *in situ* hybridization, or polymerase chain reaction can use these probes to detect CMV DNA in the tested specimens. The role of these tests in the management of CMV disease in HIV-infected patients remains to be determined.

3. CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS OF CMV SYNDROMES

This section describes the incidence, clinical presentation, clinical findings, and diagnosis for those diseases that are related to CMV in HIV-infected patients.

Retinitis

Incidence

Retinitis occurs in 5 to 40 percent of patients with AIDS.[7]

Clinical Presentation

In the initial manifestation of AIDS,[1,2,3] retinitis occurs in less than 10 percent of HIV-infected patients. More commonly, retinitis presents itself months or years after a diagnosis of HIV infection. Retinitis usually presents unilaterally but may progress to bilateral involvement.

The patient's presenting complaint may be floaters, decreased visual acuity, or unilateral visual-field loss, although peripheral lesions may be asymptomatic.

Retinitis in AIDS patients may be rapidly progressive.

Clinical Findings

Ophthalmologic examination of the patient reveals large creamy, granular areas with perivascular exudates and hemorrhages ("cottage cheese and ketchup" appearance) in the retina. The initial lesions are usually peripheral and progress to involve the macula and optic disc.

"Cotton wool spots" also occur in CMV retinitis but are non-specific and do not progress.

Diagnosis

The diagnosis of retinitis is based on clinical findings, because it is not practical to obtain fluid or tissue from the eye. Patients with suspected retinitis but without CMV in other body fluids should be referred to an experienced ophthalmologist to confirm the clinical impression.

Pneumonitis

Incidence

CMV has been found in the lungs of 17 percent of AIDS patients with pneumonia, but only in 4 percent of those patients was CMV the single pathogen found. The role of CMV in the pathogenesis of pulmonary disease in AIDS is controversial.[8]

Clinical Presentation

An AIDS patient with pneumonitis experiences worsening dyspnea and a dry, non-productive cough.

Pneumonitis may appear to be indistinguishable from the symptoms of pneumonia caused by *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), *Mycobacterium avium* intracellulare (MAI), or other viruses.

Clinical Findings

In pneumonitis patients, the physician will find tachypnea and tachycardia, with minimal findings on auscultation. Hypoxemia will also be evident.

The chest radiographs will show diffuse interstitial infiltrates similar to those of PCP, MAI, or other viruses.

Diagnosis

The diagnosis for CMV pneumonia is made when the following factors combine:

1) a positive CMV culture from lung tissue or BAL,

2) the absence of other pathogenic organisms, and

3) the presence in tissue either of cells with intranuclear inclusion bodies, or of CMV antigens, or of CMV DNA.

Gastrointestinal CMV Infection

Colitis

Incidence

Colitis occurs in 5 to 10 percent of AIDS patients.

Clinical Presentation

A patient with CMV colitis will present with a fever, diarrhea (sometimes bloody), abdominal pain, anorexia, and weight loss.

Clinical Findings

In colitis patients, abdominal radiographs may show thumbprinting. On sigmoidoscopy or colonoscopy, diffuse erythema, submucosal hemorrhages, and diffuse mucosal ulceration are seen.

Diagnosis

The diagnosis of CMV colitis is supported by the presence of CMV inclusions or CMV antigens, or a positive culture of the biopsy tissue.

To exclude other pathogens, have the stool examined by staining, culture, ova and parasite examination, and assay for *C. difficile* toxin. If these test results are negative, then sigmoidoscopy or colonoscopy should be performed, as well as a biopsy and culture for virus. The physician should keep in mind that stool specimens are not suitable for culture of CMV.

Esophagitis/Gastritis

Incidence

Esophagitis in AIDS patients is most commonly caused by *Candida* or *Herpes simplex* virus (HSV) and, less frequently, by CMV.

Clinical Presentation

The patient has severe pain on swallowing, as well as substernal or epigastric pain.

Clinical Findings

The physician may observe ulcers on the tongue, buccal mucosa, and oropharynx.

On endoscopy, there is erythema, edema, mucosal erosion, and ulceration.

Diagnosis

Diagnose using endoscopy and biopsy. If the only pathogen detected is CMV, then the patient should be treated as CMV esophagitis or CMV gastritis.

Meningoencephalitis

Incidence

Although CMV inclusions were found at autopsy in the brains of 24 percent of patients with AIDS, the respective roles of HIV and CMV infection in the neurologic complications of AIDS have yet to be clarified.

Clinical Findings

Acute meningoencephalitis may be associated with CMV, whereas HIV is the pathogen more likely associated with the subacute changes of dementia and polyneuropathy.

Retinitis is present in most patients with CMV meningoencephalitis.

CMV may sometimes be isolated from the cerebrospinal fluid (CSF).

4. ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT OF CMV

Ganciclovir (Cytovene-Syntex)

Ganciclovir[5] is an analogue of deoxyguanosine. It is similar in structure to acyclovir but is 50 times more active against CMV *in vitro* than acyclovir. Ganciclovir is phosphorylated by a cellular kinase in CMV-infected cells. The triphosphate form is a competitive inhibitor of viral DNA polymerase.

Ganciclovir is available only as an intravenous preparation, but it has been used as intravitreal therapy in some patients. The usual doses are: for treatment, 5 mg per kilogram of body weight twice a day (BID) for 14 to 21 days; and, for maintenance, 5 mg per kilogram of body weight daily or 6 mg per kilogram of body weight for five days per week. Because ganciclovir is excreted mostly unchanged in the urine, the dose must be adjusted if renal failure occurs.

The virologic response to ganciclovir tends to precede the clinical response. From 70 to 80 percent of sites positive on culture for CMV become negative on treatment for CMV. Development of ganciclovir resistance by CMV has been described in patients on ganciclovir.

The main side effects of ganciclovir treatment are neutropenia (in -40 percent) and thrombocytopenia (in -20 percent). Other side effects also associated with ganciclovir are rash (in -2 percent), central nervous system abnormalities (in -5 percent), and gastrointestinal symptoms (in -5 percent). Azoospermia, mutagenesis, and teratogenesis have been reported as side effects in animal experiments.

Foscarnet (Foscavir-Astra)

Foscarnet is a pyrophosphate analogue that has *in vitro* activity against CMV. Its mode of action is to inhibit viral DNA polymerase. Foscarnet also has anti–reverse transcriptase activity. It is also possible that foscarnet affects HIV activity. At present, foscarnet is not licensed for prescription in Canada; it is available, however, in open clinical trials with broad inclusion criteria for the treatment of CMV. Foscarnet is available as an intravenous preparation only. The dose of foscarnet must be adjusted if renal failure occurs.

The main side effect of foscarnet is nephrotoxicity, with a reversible increase in serum creatinine in about one third of foscarnet-treated patients.

5. DRUG INTERACTIONS

Because both zidovudine and ganciclovir are myelosuppressive, the two drugs should be given concurrently only with extreme caution and frequent hematologic monitoring. Owing to the myelosuppression, the physician should consider discontinuing zidovudine during induction therapy with ganciclovir. The zidovudine could be restarted at 300 mg per day when maintenance therapy begins, or the zidovudine could be changed to another anti-HIV agent with less bone marrow toxicity, such as 2',3'-dideoxyinosine (ddI). The addition of drugs such as granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), which may counteract the hematologic effects, are being evaluated.

6. MANAGEMENT OF CMV DISEASE

CMV Retinitis

Suspected or confirmed CMV retinitis[9,10,11] should be treated with ganciclovir. The initial course is 5 mg per kilogram of body weight BID for 14 to 21 days. Initial response with improvement or stabilization in vision, or in ophthalmoscopic appearance, or both, occurs in 80 percent of treated patients. This response compares to retinitis progression in 90 percent of untreated patients.

Relapse occurs almost inevitably; maintenance therapy is required indefinitely to suppress the CMV. The optimal maintenance has not been established, but the data suggests that 25 to 35 mg per kilogram of body weight per week is required for sustained remission. Relapse occurs (despite maintenance therapy) in up to 50 percent of patients.

Relapsed patients should be given a repeated course of the initial therapy (reinduction).

An indwelling line (such as a Hickman or Portacath) should be placed in those patients that have a prolonged need for intravenous therapy.

Intravitreal injection of 200 µg ganciclovir may be used for patients in whom neutropenia precludes use of systemic ganciclovir. However, intravenous therapy is the preferred treatment, because CMV is a disseminated disease in AIDS patients.

Foscarnet should be considered for patients who cannot tolerate ganciclovir or have developed resistant strains of CMV. The efficacy of foscarnet in initial treatment of CMV retinitis is similar to that of ganciclovir.

Foscarnet is administered as a continuous infusion of 20 mg per kilogram of body weight over 30 minutes, followed by 0.16 mg of kilogram of body weight per minute for two to three weeks. Recent studies have suggested that foscarnet given as 60 mg per kilogram of body weight every eight hours (Q8H) for two weeks may be as effective as continuous infusion, but further studies are necessary to confirm this finding. As with ganciclovir, maintenance therapy is necessary after the initial treatment of CMV retinitis with foscarnet. Maintenance therapy using foscarnet as a two-hour infusion, once daily, five days per week, is currently being studied.

Close ophthalmologic follow-up is essential with CMV retinitis patients.

CMV Pneumonitis

Therapy with ganciclovir should be considered when a patient has a deteriorating pulmonary status and a documented pulmonary infection,[5] with CMV as the only pathogen identified. Of the patients treated for CMV pneumonia with ganciclovir (5 mg per kilogram of body weight BID for 14 to 21 days), 50 to 60 percent improve.

Maintenance therapy may not be required after the resolution of the CMV pneumonia.

CMV Colitis/Esophagitis/Gastritis

Potential pathogens isolated from the stool should be treated first.

If symptoms persist, an endoscopy and a biopsy should be performed. The tissue should be examined for viruses, bacteria, and ova and parasites. If CMV colitis[12] is confirmed, then treatment with ganciclovir (5 mg per kilogram of body weight BID for 14 to 21 days) will frequently lead to improvement.

Maintenance therapy is not usually necessary, although it may be considered for CMV colitis, as relapses may occur.

CMV Meningoencephalitis

Subacute encephalitis is unlikely to be due to CMV.

Acute meningoencephalitis may be associated with CMV[13] infection of the central nervous system. Although there are no studies on the efficacy of CMV therapy in this situation, treatment with ganciclovir may be beneficial.

7. PATIENT MONITORING

All symptomatic HIV patients should have a thorough ophthalmologic examination (including dilatation for funduscopy) at regular intervals.

In the treatment of CMV disease in HIV-infected patients, the response to therapy is clinical. Virologic response to therapy does not correspond well to the clinical response. Patients on ganciclovir with persistent symptoms may be infected with organisms resistant to ganciclovir. The main side effect of ganciclovir is bone-marrow toxicity, which usually occurs early in therapy. Neutrophil and platelet counts should therefore be monitored at least twice weekly during BID dosing and weekly during daily dosing.

- If the patient's neutrophil count falls below 1000×10^6/L, ganciclovir should be reduced. If the count is less than 500×10^6/L, then the ganciclovir should be held until the counts have risen to more than 750×10^6/L.
- If the platelet count is less than $25{,}000 \times 10^6$/L, then the ganciclovir should be reduced or held.

The dose of ganciclovir (and foscarnet) must be modified if renal impairment occurs. Serum creatinine or creatinine clearance should therefore be monitored every two weeks.

8. MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH CMV DISEASE

The patient will usually require hospital admission for

- confirming the diagnosis of CMV disease, if a diagnostic procedure such as a biopsy is required.
- initial intravenous therapy.
- initial monitoring of response to therapy by clinical parameters.
- initial monitoring of adverse effects by laboratory parameters.

Patients on maintenance require daily intravenous therapy, which may be arranged on an outpatient basis. Long-term venous access (such as a Hickman or Portacath) is necessary as part of this therapy.

Patients on ganciclovir should be warned about

- hematologic effects, which may be compounded by the use of zidovudine or cotrimoxazole.
- potential for carcinogenicity.
- temporary or permanent infertility.
- the mutagenic potential of ganciclovir, which is an additional reason for practising safe sex.

NOTES

1. W. L. Drew, "AIDS Commentary—Cytomegalovirus infection in patients with AIDS," *J. Infect. Dis.* 158 (1988):449–456.

2. A. J. Pinching, "Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome," *J. Antimicrob. Chemother.* 23 Suppl E (1989):31–36.

3. M. A. Jacobson and J. Mills, "Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)," *Ann. Int. Med.* 108 (1988):585–594.

4. B. A. Forbes, "Acquisition of cytomegalovirus infection: An update," *Clin. Microbial. Rev.* 2 (1989):204–216.

5. T. C. Merigan and H. C. Lane, eds., "Cytomegalovirus infection and treatment with ganciclovir," *Rev. Infect. Dis.* 10 Suppl 3 (1988):S457–S572.

6. D. Shibata et al., "Detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood of patients infected with human immunodeficiency virus," *J. Infect. Dis.* 158 (1988):1185–1192.

7. D. A. Jabs, C. Enger, and J. G. Bartlett, "Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome," *Arch. Ophthalmol.* 107 (1989):75–80.

8. M. Bower et al., "The significance of the detection of cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid in AIDS patients with pneumonia," AIDS 4 (1990):317–320.

9. R. W. Weisenthal et al., "Long-term outpatient treatment of CMV retinitis with ganciclovir in AIDS patients," *Br. J. Ophthalmol.* 73 (1989):996–1001.

10. P. Lehoang et al., "Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome," *Ophthalmol.* 96 (1989):865–874.

11. M. A. Jacobsen, J. J. O'Donnell, and J. Mills, "Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome," *Antimicrob. Agents. Chemother.* 33 (1989):736–741.

12. A. Chachoua et al., "Ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immunodeficiency syndrome," *Ann. Intern. Med.* 107 (1987):133–137.

13. M. Fiala et al., "Responses of neurologic complications of AIDS to 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine," I. Clinical features. *Rev. Infect. Dis.* 10 (1988):250-256.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH ET PRISE EN CHARGE DES MALADES

Rapport préparé par
Susan M. King, M.D., CM, FRCPC

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Santé et Bien-être social Canada
Février 1991

DD-90-12

Rédigé par

Susan M. King, M.D., CM, FRCPC

Département des maladies infectieuses
Professeure adjointe de pédiatrie
Faculté de médecine
Université de Toronto

Septembre 1990

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada
1991
N° de catalogue : H42-2/44-1990
ISBN 0-662-57889-9

Ce rapport a été préparé par le Dr Susan M. King, M. D., CM, FRCPC professeure adjointe de pédiatrie à l'Université de Toronto, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du Dr King a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, qui l'a entériné.

Les opinions et recommandations du présent rapport sont celles de l'auteur et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Février 1991

TABLE DES MATIÈRES

Page

1. INTRODUCTION **1**

2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À CMV **3**

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DU CMV **5**

Rétinite 5

Pneumopathie inflammatoire 6

Infections gastro-intestinales à CMV 7

Colite 7

Oesophagite/gastrite 8

Méningo-encéphalite 9

4. UTILISATION DES ANTIVIRAUX **10**

Ganciclovir (Cytovène-Syntex) 10

Foscarnet (Foscavir-Astra) 10

5. INTERACTION DES MÉDICAMENTS **12**

6. TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV **13**

Rétinite à CMV 13

Pneumopathie inflammatoire à CMV 14

Oesophagite/gastrite/colite à CMV 14

Méningo-encéphalite à CMV 14

7. SURVEILLANCE DU MALADE **15**

8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'INFECTIONS À CMV **16**

RÉFÉRENCES **17**

1. INTRODUCTION

Le rôle du cytomégalovirus (CMV) chez les personnes infectées par le VIH et le traitement idéal des infections qu'il entraîne font l'objet d'une controverse à maints égards. Le présent ouvrage résume les méthodes de diagnostic et les traitements actuellement préconisés des infections à CMV.

Près de la moitié de la population a, un jour ou un autre, été infectée par des CMV. Chez les personnes au système immunitaire normal, les CMV restent en latence et ne déclenchent l'apparition d'aucun symptôme. Cependant, quand il y a déficit immunitaire, comme c'est le cas chez les personnes infectées par le VIH, l'infection latente peut être réactivée. Quatre-vingt-dix pour cent des personnes infectées par le VIH présenteront les symptômes d'une infection active à CMV durant le cours de leur maladie. En outre, jusqu'à 25 p. 100 des personnes atteintes du sida souffriront d'une infection à CMV susceptible de menacer leur vie ou d'entraîner la cécité[1,2,3].

L'infection à CMV peut survenir à n'importe quel moment, selon des modes de transmission analogues à ceux du VIH (voie périnatale, rapports sexuels, transfusions et produits sanguins). Toutefois, chez les jeunes enfants en garderie par exemple, le CMV est probablement transmis par les sécrétions buccales[4]. Puisque la majorité des personnes infectées par le VIH sont déjà porteuses des CMV, les problèmes entraînés par cet agent pathogène résultent surtout de sa réactivation.

Beaucoup de personnes infectées par le VIH qui ne présentent pas les symptômes d'une infection à CMV sécrètent néanmoins sporadiquement des cytomégalovirus. Il est donc souvent difficile pour le clinicien de déterminer si la présence du CMV indique une nouvelle maladie attribuable à cet agent pathogène ou la réactivation fortuite de ce dernier.

Les maladies les plus couramment associées au CMV chez les personnes infectées par le VIH sont les suivantes[1,2,3] :

- rétinite,
- pneumopathie inflammatoire,
- colite/gastrite/oesophagite/inflammation des muqueuses, et
- méningo-encéphalite.

Le présent ouvrage donne un aperçu des manifestations cliniques et des méthodes de diagnostic de ces maladies chez les personnes infectées par le VIH, ainsi que des antiviraux qui servent au traitement et de l'interaction de ces médicaments chez les personnes infectées. Le présent ouvrage aborde aussi les questions du traitement et du contrôle des infections à CMV et de la prise en charge des personnes atteintes.

2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À CMV

Parmi les méthodes de dépistage du CMV, notons celles qui suivent.

- **Cytologie/histologie**. La présence de grosses cellules (25 à 35 µm—« cytomégaliques ») caractérisées par une grosse inclusion basophile à l'intérieur du noyau est considérée comme un signe pathognomonique des infections à CMV. On peut observer ces cellules dans les tissus, mais aussi dans les prélèvements obtenus par lavage broncho-alvéolaire. Toutefois, cette épreuve n'est pas particulièrement sensible pour le dépistage des CMV.

- **Culture des CMV**. En règle générale, il s'agit de la meilleure façon de déceler les CMV. Pour cela, on pourra cultiver des prélèvements d'urine, de sang, de tissu ou de liquide du lavage broncho-alvéolaire.

  Si la concentration du virus est faible dans l'échantillon, une seule culture peut s'avérer insuffisante. Il est possible d'améliorer les résultats en cultivant plusieurs spécimens sur un plus long intervalle. Chez les personnes atteintes du sida, l'échec de la culture est assez rare car les malades libèrent habituellement une grande quantité de virus dans leurs sécrétions.

  Il faut parfois plusieurs jours, voire des semaines, avant qu'une culture donne des résultats positifs. Cependant, on peut obtenir des résultats plus rapidement (24 à 48 heures) par la technique de culture en ampoule-capsule.

- **Antigènes des CMV**. On peut détecter les antigènes des CMV dans les tissus par immunofluorescence, au moyen d'anticorps monoclonaux. Cette méthode de diagnostic est rapide et sensible (de 80 à 100 p. 100). C'est d'ailleurs à elle qu'on recourt avec la technique de culture en ampoule-capsule.

- **Sérologie**. Les épreuves sérologiques contribuent rarement au diagnostic des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH. En effet, la plupart de ces dernières ont déjà un sérodiagnostic positif pour les CMV et parfois un titre élevé d'IgG. L'importance du titre ne présente guère d'utilité clinique et le titre ne quadruple pas toujours. Le dépistage des IgM anti-CMV ne facilite pas non plus le diagnostic, l'épreuve montrant peu de spécificité et de sensibilité au sein de cette population.

- **Hybridation de l'ADN des CMV.** On s'est servi de fragments subgénomiques obtenus par clonage comme sonde pour déceler l'ADN des CMV[6]. Ces sondes permettent de détecter l'ADN des CMV dans les spécimens par le biais de diverses techniques comme la méthode d'hybridation par dot blot, la méthode de Southern, l'hybridation *in situ* ou la réaction en chaîne par la polymérase. Toutefois, on doit encore préciser le rôle de ces épreuves dans la prise en charge des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DU CMV

La présente section décrit l'incidence, la forme clinique, les observations cliniques et le diagnostic des affections reliées au CMV chez les patients infectés par le VIH.

Rétinite

Incidence

De 5 à 40 p. 100 des personnes atteintes du sida souffrent de rétinite[7].

Forme clinique

Dans les premiers stades du sida[1,2,3], moins de 10 p. 100 des malades souffrent de rétinite. Le plus souvent, la rétinite apparaît plusieurs mois ou plusieurs années après le diagnostic de l'infection à VIH. L'affection est habituellement unilatérale mais peut devenir bilatérale.

Des corps flottants, une perte d'acuité visuelle ou du champ visuel d'un oeil sont les plaintes les plus fréquentes, bien que des lésions périphériques puissent être asymptomatiques.

La rétinite chez les personnes atteintes du sida peut évoluer rapidement.

Observations cliniques

L'examen ophtalmologique révèle de grosses zones granulaires crémeuses, doublées d'exsudats et d'hémorragies périvasculaires (aspect « fromage cottage et ketchup ») dans la rétine. Au début, les lésions sont souvent périphériques, mais par la suite elles progressent jusqu'à la *macula lutea* et la papille optique.

Il arrive également qu'on observe des taches cotonneuses, mais elles ne sont pas spécifiques à la rétinite à CMV et ne s'étendent pas.

Diagnostic

Il s'agit d'un diagnostic clinique, car prélever du fluide ou des tissus de l'oeil ne s'avèrerait guère pratique. Les personnes chez qui on soupçonne la rétinite à CMV, mais dont les autres liquides organiques ne contiennent pas de CMV, devraient être envoyées chez un ophtalmologiste compétent qui confirmera l'impression du clinicien.

Pneumopathie inflammatoire

Incidence

On a trouvé des CMV dans les poumons de 17 p. 100 des personnes atteintes du sida et souffrant de pneumonie, mais les CMV n'étaient le seul agent pathogène que dans 4 p. 100 des cas. Le rôle des CMV dans la pathogenèse du syndrome pulmonaire des personnes atteintes du sida est controversé[8].

Forme clinique

Le patient atteint de pneumopathie inflammatoire souffre d'une dyspnée s'aggravant et d'une toux sèche et inefficace.

À première vue, les symptômes de la pneumopathie inflammatoire peuvent sembler identiques à ceux de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC), du *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAI) ou d'autres virus.

Observations cliniques

Le médecin observera chez ces patients la tachypnée et la tachycardie, doublées de constatations minimes à l'auscultation. Il observera aussi l'hypoxémie.

Les radiographies pulmonaires révèlent une infiltration interstitielle diffuse semblable à celle de la PPC, du MAI ou d'autres virus.

Diagnostic

On diagnostique la pneumonie à CMV en présence de l'association des facteurs suivants :

1) une culture positive pour les CMV à partir de tissus du poumon ou des lavages broncho-alvéolaires,

2) l'absence d'autres agents pathogènes, et

3) la présence, dans les tissus, de cellules montrant des inclusions intranucléaires, des antigènes des CMV ou l'ADN des CMV.

Infections gastro-intestinales à CMV

Colite

Incidence

De 5 à 10 p. 100 des personnes atteintes du sida souffrent de colite.

Forme clinique

Le patient atteint de colite à CMV présente les symptômes suivants : fièvre, diarrhée parfois sanglante, douleurs abdominales, anorexie et perte de poids.

Observations cliniques

Les radiographies de l'abdomen peuvent révéler un aspect en coup de pouce. On décèle un érythème diffus, des hémorragies sous-muqueuse et une ulcération diffuse de la muqueuse à la sigmoïdoscopie ou à la colonoscopie.

Diagnostic

La présence des inclusions ou des antigènes des CMV, ou une culture positive des tissus obtenus par biopsie confirmeront le diagnostic d'une colite à CMV.

Pour exclure les autres agents pathogènes, on examine les selles par coloration, culture, dépistage des parasites et de leurs oeufs et dosage de la toxine de C. difficile. Si les résultats sont négatifs, on procédera à une sigmoïdoscopie ou à une colonoscopie, avec biopsie et culture du virus. Le médecin devrait noter que les prélèvements des selles ne conviennent pas à la culture des CMV.

Oesophagite/gastrite

Incidence

Chez les personnes atteintes du sida, l'oesophagite résulte habituellement de Candida ou du virus herpétique, et plus rarement du CMV.

Forme clinique

Le patient souffre de douleur aiguë à la déglutition ou de douleur sous le sternum ou l'épigastre.

Observations cliniques

Le patient peut avoir des ulcères sur la langue, la muqueuse buccale et l'oropharynx.

L'endoscopie révèle : érythème oedème et érosion et ulcération de la muqueuse.

Diagnostic

Le diagnostic s'appuie sur les résultats de l'endoscopie et de la biopsie. Si on ne décèle que des CMV, la maladie devra être traitée comme une oesophagite ou une gastrite à CMV.

Méningo-encéphalite

Incidence

Bien qu'on observe des inclusions à CMV chez 24 p. 100 des personnes atteintes du sida à l'examen de l'encéphale lors de l'autopsie, on ignore toujours les rôles respectifs du VIH et du CMV dans les complications neurologiques du sida.

Observations cliniques

On peut associer la méningo-encéphalite aiguë au CMV, quoique le VIH demeure l'agent pathogène le plus probable à l'origine des modifications subaiguës de la démence et des neuropathies multiples.

Les personnes atteintes de méningo-encéphalite à CMV souffrent pour la plupart de rétinite.

On parvient parfois à isoler des CMV dans le liquide céphalorachidien.

4. UTILISATION DES ANTIVIRAUX

Ganciclovir (Cytovène-Syntex)

Le ganciclovir[5] est un analogue de la désoxyguanosine. Sa structure ressemble à celle de l'acyclovir, mais il est 50 fois plus efficace contre le CMV *in vitro*. Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est phosphorylé par une kinase cellulaire. Grâce à sa forme triphosphatée, il inhibe l'ADN polymérase virale par compétition.

Le ganciclovir n'existe qu'en préparation pour intraveineuse. Toutefois, on l'a utilisé pour un traitement intravitréen chez certains malades. La posologie habituelle est de 5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours et de 5 mg par kg de poids corporel quotidiennement ou 6 mg par kg de poids corporel 5 jours par semaine, pour l'entretien. Comme le ganciclovir est en grande partie excrété sans modification dans l'urine, il est nécessaire de rectifier la dose quand il y a insuffisance rénale.

En règle générale, la réaction virologique précède la réaction clinique. Ainsi, de 70 à 80 p. 100 des sites pour lesquels la culture des CMV a donné une réaction positive réagissent négativement après le traitement. Le CMV peut développer une résistance au ganciclovir chez les malades à qui on administre ce médicament.

Les principaux effets secondaires sont la neutropénie (- 40 p. 100 des cas) et la thrombocytopénie (- 20 p. 100). Les éruptions cutanées (- 2 p. 100), les anomalies du système nerveux central (- 5 p. 100) et divers symptômes gastro-intestinaux (- 5 p. 100) sont également associés à l'utilisation du médicament. L'azoospermie, la mutagenèse et la tératogenèse ont aussi été observées chez les animaux.

Foscarnet (Foscavir-Astra)

Le foscarnet est un analogue du pyrophosphate qui détruit le CMV *in vitro*. Son action résulte de l'inhibition de l'ADN polymérase virale. Le foscarnet attaque également la transcriptase inverse et il se peut qu'il modifie l'activité du VIH. Pour l'instant, ce médicament n'est pas autorisé au Canada; cependant, il est disponible dans le cadre d'essais cliniques à option libre prévoyant des critères d'admissibilité

élargis pour le traitement du CMV. Le foscarnet n'est disponible que pour administration par voie intraveineuse. Enfin, la posologie doit être rectifiée advenant une insuffisance rénale.

La néphrotoxicité doublée d'une hausse réversible de la concentration de créatinine dans le sang constitue le principal effet secondaire du médicament (environ le tiers des malades).

5. INTERACTION DES MÉDICAMENTS

La zidovudine et le ganciclovir ont un effet myélodépressif. Par conséquent, les deux médicaments ne devraient être administrés simultanément qu'avec une extrême prudence et de fréquents contrôles hématologiques. Puisqu'il y a myélodépression, on pourra interrompre l'administration de zidovudine durant le traitement par induction au ganciclovir, puis redonner de la zidovudine à raison de 300 mg par jour lors du traitement d'entretien, ou choisir un anti-VIH moins toxique pour la moelle osseuse, comme la 2',3'-didésoxyinosine (ddI). On procède actuellement à l'évaluation de médicaments susceptibles d'être utilisés parallèlement au ganciclovir parce qu'ils atténuent les effets hématologiques, notamment le facteur de croissance granulocyto-monocytaire (GM-CSF).

6. TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV

Rétinite à CMV

Les personnes chez qui on soupçonne ou on a confirmé la rétinite à CMV[9,10,11] devraient être traitées au ganciclovir, avec une posologie initiale de 5mg par kg de poids corporel, deux fois par jour, pendant 14 à 21 jours. Quatre-vingts pour cent des personnes traitées réagissent au médicament par une amélioration ou la stabilisation de la vision ou de l'aspect de l'oeil à l'ophtalmoscope, tandis que la maladie continue d'évoluer chez quatre-vingt-dix pour cent des malades non traités.

La récidive est presque inévitable. Le traitement d'entretien doit donc se poursuivre indéfiniment jusqu'à l'élimination totale du virus. On n'a pas encore déterminé le traitement d'entretien idéal, mais les données suggèrent qu'une posologie de 25 à 35 mg par kg de poids corporel par semaine est essentielle au maintien de la rémission. Jusqu'à la moitié des malades récidivent malgré le traitement d'entretien.

Dans ce cas, il faut reprendre le traitement initial (réinduction).

Étant donné la nécessité d'un traitement prolongé par intraveineuse chez certains patients, on envisagera l'installation d'un tube à demeure (Hickman ou Portacath).

On peut également procéder à une injection intravitréenne de 200 µg de ganciclovir chez les personnes atteintes de neutropénie, pour qui l'usage systémique du ganciclovir est déconseillé. On préfèrera néanmoins l'injection intraveineuse, car le CMV entraîne une maladie généralisée chez les personnes atteintes du sida.

On envisagera l'administration du foscarnet aux personnes qui ne tolèrent pas le ganciclovir ou sont infectées par des souches résistantes du CMV. Dans le traitement initial de la rétinite à CMV, l'efficacité du foscarnet est analogue à celle du ganciclovir.

On administre le foscarnet par perfusion continue à raison de 20 mg par kg de poids corporel en 30 minutes, puis de 0,16 mg par kg de poids corporel à la minute pendant 2 ou 3 semaines. Des études récentes suggèrent que l'administration de 60 mg par kg de poids corporel aux 8 heures de foscarnet pendant deux semaines donne d'aussi bons résultats que la perfusion continue, mais il faudrait entreprendre d'autres recherches pour le confirmer. Comme c'est le cas pour le ganciclovir, un

traitement d'entretien doit suivre le traitement initial de la rétinite à CMV. Un traitement d'entretien correspondant à une perfusion de foscarnet de deux heures, une fois par jour, cinq fois par semaine, est présentement à l'étude.

Un contrôle ophtalmologique sévère s'impose dans tous les cas.

Pneumopathie inflammatoire à CMV

On envisagera l'administration de ganciclovir lorsque le CMV semble le seul agent pathogène à l'origine de l'infection, que le malade souffre d'une infection pulmonaire prouvée, et que son état s'aggrave. De 50 à 60 p. 100 des personnes atteintes de pneumonie à CMV et traitées au ganciclovir (5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours) ont vu leur état s'améliorer.

Le traitement d'entretien peut s'avérer superflu après la guérison.

Oesophagite/gastrite/colite à CMV

Il faut commencer par combattre les agents pathogènes isolés dans les selles.

Si les symptômes persistent, on doit procéder à une endoscopie et à une biopsie pour déterminer la présence de virus, de bactéries ainsi que de parasites et de leurs oeufs dans les tissus. S'il y a confirmation de colite à CMV[12], l'administration de 5 mg par kg de poids corporel de ganciclovir deux fois par jour pendant 14 à 21 jours débouche fréquemment sur une amélioration.

En règle générale, un traitement d'entretien n'est pas nécessaire, mais on pourra l'envisager puisqu'il peut y avoir récidive.

Méningo-encéphalite à CMV

Il est peu probable qu'une encéphalite subaiguë résulte du CMV.

La forme aiguë pourrait provenir d'une infection à CMV du système nerveux central[13]. Quoique aucun chercheur ne se soit penché sur l'efficacité des traitements anti-CMV dans ce cas particulier, il est possible que l'emploi de ganciclovir donne de bons résultats.

7. SURVEILLANCE DU MALADE

Toutes les personnes infectées par le VIH qui présentent les symptômes de la maladie devraient subir un examen ophtalmologique complet (y compris dilatation pour l'examen du fond de l'oeil), à intervalles réguliers.

La réaction aux traitements anti-VIH est d'ordre clinique chez les personnes infectées par le VIH. La réaction virologique au traitement correspond mal à la réponse clinique. Les malades chez qui les symptômes persistent après administration du ganciclovir pourraient être contaminés par des microorganismes résistants au médicament. Le principal effet secondaire du ganciclovir est sa toxicité pour la moelle osseuse, qui se manifeste souvent très tôt durant le traitement. On procédera donc à un dénombrement des neutrophiles et des plaquettes au moins deux fois par semaine durant l'administration de la dose bi-quotidienne et une fois par semaine avec la posologie quotidienne.

- Si le nombre de neutrophiles tombe en dessous de 1000×10^6/L, il faut diminuer la dose de ganciclovir. S'il est inférieur à 500×10^6/L, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce qu'il remonte au-dessus de 750×10^6/L.
- Si le nombre de plaquettes est inférieur à $25\,000 \times 10^6$/L, on doit réduire la posologie ou suspendre le traitement.

La posologie du ganciclovir (et celle du foscarnet) doit être adaptée s'il y a insuffisance rénale, auquel cas il faudra vérifier la clairance de la créatinine ou déterminer la concentration de créatinine dans le sang toutes les deux semaines.

8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'INFECTIONS À CMV

En règle générale, le malade sera admis à l'hôpital pour :

- confirmation du diagnostic de l'infection à CMV, s'il faut recourir à une procédure comme la biopsie;
- traitement initial par injection intraveineuse;
- contrôle initial de la réaction au traitement, selon les paramètres cliniques; et
- surveillance initiale des effets secondaires, d'après les paramètres de laboratoire.

Les personnes qui suivent un traitement d'entretien recevront une intraveineuse tous les jours, traitement pouvant être effectué sur visite. On ménagera néanmoins un accès à long terme à la veine (installation à demeure d'un tube Hickman ou Portacath).

On dispensera les avertissements suivants aux personnes qui prennent du ganciclovir :

- effets hématologiques pouvant s'aggraver avec l'usage de zidovudine ou de cotrimoxazole;
- possibilité d'action carcinogène;
- infertilité permanente ou temporaire; et
- pouvoir mutagène du ganciclovir, qui constitue une raison supplémentaire pour utiliser un condom dans les rapports sexuels.

RÉFÉRENCES

1. DREW, W.L. « AIDS Commentary—Cytomegalovirus infection in patients with AIDS », *J. Infect. Dis.*, 1988; 158, p. 449–456.
2. PINCHING, A.J. « Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome », *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989, 23, Suppl. E, p. 31–36.
3. JACOBSON, M.A. et MILLS, J. « Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency symdrome (AIDS) », *Ann. Int. Med.*, 1988, p. 585–594.
4. FORBES, B.A. « Acquisition of cytomegalovirus infection: an update », *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989, 2, p. 204–216.
5. MERIGAN, T.C. et LANE, H.C., éd. « Cytomegalovirus infection and treatment with ganciclovir », *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, Suppl. 3, p. S457–S572.
6. SHIBATA D., et MARTIN, W.J., APPLEMAN, M.D., CAUSEY D.M., LEEDOM, J.M. et ARNHEIM N. « Detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood of patients infected with human immunodeficiency virus », *J. Infect. Dis.*, 1988, 158, p. 1185–1192.
7. JABS D.A., ENGER C. et BARTLETT J.G. « Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome », *Arch. Ophthalmol.*, 1989, 107, p. 75–80.
8. BOWER M., BARTON, S.E., NELSON, M.R., BOBBY, J., SMITH, D., YOULE, M. et GAZZARD, B.G. « The significance of the detection of cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid in AIDS patients with pneumonia », *AIDS 1990*, 4, p. 317–320.
9. WEISENTHAL, R.W., SINCLAIR, S.H., FRANK, I. et RUBIN, D.H. « Long-term outpatient treatment of CMV retinitis with ganciclovir in AIDS patients », *Br. J. Ophthalmol.*, 1989, 73, p. 996–1001.
10. LEHOANG, P., GIRARD, B., ROBINET, M., MARCEL, P., ZAZOUN, L., MATHERSON, S. *et al.* « Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome », *Ophthalmol.*, 1989, 96, p. 865–874.

11. JACOBSEN, M.A., O'DONNELL, J.J. et MILLS, J. « Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome », *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1989, 33, p. 736–741.

12. CHACHOUA, A., DIETERICH, D., KRASINSKI, K., GREENE, J., LAUBENSTEIN, L., WERNZ, J., BUHLES, W. et KORETZ, S. « Ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immunodeficiency syndrome », *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, p. 133–137.

13. FIALA, M., CONE, L.A., COHEN, N., PATEL, D., WILLIAMS, K., CASARALE, D., SHAPSHAK, P. et TOURTELOTTE, W. « Responses of neurologic complications of AIDS to 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine », I. Clinical features. *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, p. 250–256.